

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina pneumocócica **13**-valente (conjugada)

Suspensão injetável

**SOMENTE USO INTRAMUSCULAR**

**APRESENTAÇÃO**

Cartucho com 1 estojo contendo 1 seringa preenchida com dose única de 0,5 mL e 1 agulha.

**USO PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada 0,5 mL de dose intramuscular é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F; 4,4 µg de sorotipo 6B; aproximadamente 32 µg de proteína CRM<sub>197</sub> e 0,125 mg de alumínio como adjuvante).

*Excipientes:* cloreto de sódio, ácido succínico, polissorbato 80 e água para injeção.

Não contém conservante.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** funciona estimulando o sistema imunológico da criança a produzir resposta imune (defesa) de longa duração e com memória imunológica, ou seja, diminui o risco de crianças vacinadas contraírem doenças causadas pela bactéria pneumocócica, cujos tipos estão presentes nesta vacina. Os estudos demonstram que a resposta adequada à vacina é obtida após terem sido utilizados os esquemas de doses adequados para cada faixa etária, conforme recomendado nesta bula.

**2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é indicada para proteção de crianças entre 6 semanas e 6 anos de idade, contra os tipos sorológicos (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) da bactéria chamada *Streptococcus pneumoniae*, causadora de doenças pneumocócicas, como meningite (infecção da membrana que recobre o sistema nervoso central), sepse (infecção e falência de múltiplos órgãos), bacteremia (infecção na corrente sanguínea), pneumonia (infecção dos pulmões) e otite média (infecção dos ouvidos).

A vacina atua ajudando o organismo a criar seus próprios anticorpos, que protegem as crianças contra essas doenças.

**3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

## **Contraindicações**

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** não deve ser utilizada, ou seja, está contraindicada para crianças alérgicas a qualquer dos componentes da vacina.

## **Advertências**

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** NÃO DEVE SER ADMINISTRADA POR VIA INTRAVENOSA EM HIPÓTESE ALGUMA.

Doenças de menor importância, como uma infecção leve do trato respiratório com ou sem febre baixa, em geral não constituem contraindicações à vacinação. A decisão de administrar ou atrasar a vacinação devido à doença febril atual ou recente deve ser tomada pelo médico, considerando a gravidade dos sintomas e da etiologia da doença. A administração da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** deve ser adiada em indivíduos que sofrem de doença febril aguda grave.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**A segurança e a eficácia da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) em crianças com menos de 6 semanas ou após 6 anos não foram estabelecidas.**

**Informe ao seu médico o aparecimento de quaisquer reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico se estiver utilizando qualquer outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

## **Precauções**

Se a criança estiver com febre alta, tiver qualquer problema de sangramentos ou tiver apresentado problemas médicos atuais ou no passado após qualquer dose da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) ou da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, você deve conversar com o seu médico para melhor orientação.

Não interromper a série (esquema) de vacinação sem o conhecimento do seu médico.

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** não deve ser utilizada em crianças acima dos 6 anos de idade.

Como qualquer vacina, a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pode não proteger 100% das crianças vacinadas.

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** protegerá apenas contra doenças causadas pelos tipos de *Streptococcus pneumoniae* que estão na vacina

## **Interações Medicamentosas**

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pode ser administrada com qualquer uma das seguintes vacinas: vacinas contra difteria, tétano e pertussis (DTP) ou difteria, tétano e pertussis acelular (DTPa); *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib); vacina contra poliomielite inativada; hepatite B; vacina meningocócica C (conjugada); sarampo, caxumba e rubéola (MMR) e varicela.

## 4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

### Aspecto Físico

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é uma suspensão injetável pronta para uso apresentada na forma líquida.

Antes do uso deve-se agitar bem a seringa para obtenção de uma suspensão branca e homogênea.

### Dosagem

Esta vacina deve ser aplicada somente no músculo (via intramuscular).

O médico ou enfermeira injetará a dose recomendada (0,5 mL) da vacina no músculo do braço ou da perna. A vacina não deve ser administrada na região glútea.

### Como Usar

Como este produto é uma suspensão que contém um componente de alumínio, deve ser agitada com vigor, imediatamente antes de seu uso para obter uma suspensão uniforme. A vacina não deve ser utilizada se a re-suspensão não for possível.

Medicamentos de uso injetável devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alteração da cor antes da administração. Este produto não deve ser utilizado se for observada a presença de partículas ou alteração da sua cor.

Essa vacina não pode ser misturada a outras vacinas ou outros produtos na mesma seringa.

### Esquema de Vacinação

#### Imunização Primária

Para lactentes até 6 meses de idade, a série de imunização recomendada da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** consiste em três doses de 0,5 mL cada, com aproximadamente 2 meses de intervalo, seguidas por uma quarta dose de 0,5 mL aos 12-15 meses de idade. A idade usual para a primeira dose corresponde a 2 meses de idade, mas esta pode ser administrada mais cedo com 6 semanas de idade. O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas. A quarta dose (dose de reforço) deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Esquema de vacinação para lactentes até 6 meses de idade				
Dose	Dose 1 *†	Dose 2 †	Dose 3 †	Dose 4 ‡ (reforço)
Idade na Dose	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses

\* A dose 1 pode ser administrada já com 6 semanas de idade.

† O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas.

‡ A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Para crianças além da idade do esquema rotineiro para lactentes até 6 meses de idade, o seguinte esquema de vacinação deve ser aplicado:

**Esquema de imunização de rotina recomendado para o uso da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) para lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas previamente com a vacina pneumocócica 7-valente ou 13-valente (conjugada) na idade da primeira vacinação**

<b>Idade na primeira dose</b>	<b>Série primária</b>	<b>Dose de reforço</b>
7 – 11 meses	2 doses *	1 dose entre 12 – 15 meses
12 – 23 meses	2 doses **	--
24 meses – 5 anos (antes do 6º aniversário)	1 dose	--

\* Intervalo mínimo entre doses é de 4 semanas.

\*\* Intervalo mínimo entre doses é de 8 semanas.

Esquema de vacinação para lactentes e crianças previamente vacinadas com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (*Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F):

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** contém os mesmos 7 sorotipos contidos na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e é fabricada com base na mesma tecnologia de conjugação usando a mesma proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

Crianças que tenham iniciado a imunização com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) podem completar a imunização trocando para a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** em qualquer ponto no esquema. Nos estudos clínicos, os perfis de imunogenicidade e segurança foram comparáveis.

A imunidade protetora para os seis novos sorotipos da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** requer a administração apropriada para a idade, como descrito acima.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

## **5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

Esta vacina, como qualquer outra, não é isenta de causar reações desagradáveis. Abaixo listamos as reações observadas com a utilização dessa vacina:

**Muito comuns:** diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência/aumento do sono, sono inquieto/diminuição do sono, febre, qualquer dor, sensibilidade, vermelhidão, tumefação ou endurecimento no local da injeção.

**Comuns:** diarreia, vômitos, erupção cutânea, febre acima de 39°C, sensibilidade no local da injeção interferindo com o movimento.

**Incomuns:** choro, convulsões (incluindo convulsões febris), urticária ou erupção cutânea semelhante à urticária, erupção cutânea, vermelhidão, tumefação, ou endurecimento no local da injeção maior que 7,0 cm.

**Raras:** reação de hipersensibilidade incluindo tumefação da face e/ou lábio, dificuldade para respirar.

Outros efeitos colaterais foram observados com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) porque ela está disponível há um período de tempo mais longo. Estes

efeitos colaterais podem ser relatados no futuro com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**:

Efeitos colaterais muito raros relatados em menos de 1 em 10.000 crianças são:

- Aumento dos linfonodos (linfadenopatia) na região do local da injeção
- Episódio hipotônico / hiporresponsivo (colapso ou estado semelhante a choque)
- Reação anafilática/anafilactoide incluindo choque (colapso cardiovascular)
- Edema angioneurótico, eritema multiforme
- Dermatite no local da injeção, urticária no local da injeção, prurido no local da injeção

Em bebês nascidos muito prematuramente (com 28 semanas de gestação ou menos), podem ocorrer intervalos maiores que o normal entre as respirações por 2-3 dias após a vacinação.

Por favor, converse com seu médico se tiver qualquer dúvida ou preocupação. Se qualquer reação desagradável ficar séria, ou se você perceber uma reação adversa não incluída nesta bula, por favor, informe seu médico.

**Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.**

## **6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?**

Em geral, os eventos adversos relatados com a superdosagem são consistentes com aqueles relatados para doses administradas nos esquemas recomendados da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.

## **7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Conserve a vacina em geladeira (temperatura entre 2°C e 8°C). A vacina não pode ser congelada. Caso ocorra congelamento, não utilize a vacina. Guardar a vacina na embalagem original.

A vacina deve ser administrada imediatamente após a remoção da tampa protetora da seringa.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Descrição**

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é uma solução estéril de sacarídeos dos antígenos capsulares dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, e 23F de *Streptococcus pneumoniae* conjugadas individualmente por aminaçãõ redutiva com a proteína CRM<sub>197</sub> diftérica não tóxica. Os polissacarídeos são quimicamente ativados e então ligados de modo covalente ao transportador proteico CRM<sub>197</sub> para formar o glicoconjugado.

Os conjugados individuais são compostos, e então polissorbato 80 e fosfato de alumínio são acrescentados à formulação da vacina. A potência da vacina é determinada pela quantidade de antígenos sacarídeos e da proporção de sacarídeo para proteína nos glicoconjugados individuais. Cada dose de 0,5 mL é formulada para conter 2,2 µg de sacarídeo por sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, e 4,4 µg de sacarídeo para o sorotipo 6B, conjugados à proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

## Farmacologia Clínica

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** contém os 7 polissacarídeos capsulares pneumocócicos presentes na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) mais 6 polissacarídeos adicionais (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) todos conjugados à proteína transportadora CRM<sub>197</sub>. As células B produzem anticorpos em resposta à estimulação antigênica por mecanismos dependentes e independentes de células T. A resposta imunológica à maioria dos antígenos é dependente das células T e envolve a colaboração de células T CD4+ e células B, reconhecendo o antígeno de modo vinculado. As células T CD4+ (células T auxiliares) fornecem sinais para as células B diretamente por interações com proteínas da superfície celular e indiretamente pela liberação de citocinas. Estes sinais resultam em proliferação e diferenciação de células B e produção de anticorpos de alta afinidade. A sinalização de células T CD4+ é um requisito para a geração de células B de vida longa chamadas plasmócitos, que produzem continuamente anticorpos de vários isotipos (com um componente IgG) e células B de memória que rapidamente mobilizam e secretam anticorpos após reexposição ao mesmo antígeno.

Os polissacarídeos capsulares bacterianos (PSs), embora de estrutura química variável, compartilham a propriedade imunológica comum de corresponder a antígenos em grande parte T-independentes. Na ausência de ajuda de células T, as células B estimuladas por PS produzem predominantemente anticorpos IgM; em geral não ocorre maturação da afinidade dos anticorpos, e nenhuma célula B de memória é gerada. Como vacinas, os PSs estão associados a uma imunogenicidade inadequada ou ausente em lactentes com menos de 24 meses de idade e falha na indução de memória imunológica em qualquer idade. A conjugação dos PSs a uma proteína transportadora supera a natureza T-independente dos antígenos PS. Células T específicas reagem à proteína transportadora e fornecem os sinais necessários para maturação da resposta de células B e geração de memória de células B. A conversão dos PSs de *Streptococcus pneumoniae* em um antígeno T-dependente por acoplamento covalente ao transportador proteico imunogênico CRM<sub>197</sub> aumenta a resposta de anticorpos, induz memória imunológica, e estimula respostas de reforço após reexposição em lactentes e crianças abaixo de 2 anos aos polissacarídeos pneumocócicos.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### a) Importância da doença

*S. pneumoniae* é uma causa importante de morbidade e mortalidade em pessoas de todas as idades no mundo. O organismo causa infecções invasivas, como bacteremia e meningite, assim como pneumonia e infecções do trato respiratório superior, incluindo otite média e sinusite. Em crianças acima de 1 mês, *S. pneumoniae* é a causa mais comum de doença invasiva.<sup>1</sup> Mais de 90 sorotipos diferentes de *S. pneumoniae* foram identificados, variando tanto na composição de seus polissacarídeos capsulares sororreativos, quanto em sua capacidade de causar doenças, sendo a maioria das doenças invasivas causadas por poucos sorotipos. As

frequências relativas dos sorotipos pneumocócicos que causam doença invasiva em crianças variam geograficamente, mas permanecem notavelmente estáveis ao longo do tempo. No Brasil, o sorotipo mais importante é o 14, correspondendo a 40,4% dos sorotipos causadores de doença pneumocócica invasiva (DPI) em menores de 5 anos; depois dele, em ordem decrescente de importância, estão: 6B, 23F, 18C, 6A/6C, 19F, 19A, 3, 5, 9V, 7F, 1 e 4.<sup>2,3</sup> A baixa idade é um importante fator de risco para a doença pneumocócica.<sup>4,5</sup>

O número de casos projetados de meningite pneumocócica em crianças abaixo de 5 anos de idade anualmente no Brasil é de 1.236 casos e 364 casos de sepse pneumocócica.<sup>4</sup> Adicionalmente, ocorrem nesta mesma faixa etária, anualmente, 3.122.943 casos de otite média aguda, 315.954 casos de pneumonia com diagnóstico clínico e 196.398 casos de pneumonia confirmada radiologicamente.<sup>4</sup> A taxa de fatalidade estimada é de 37%<sup>4</sup> podendo alcançar 46%<sup>6</sup>. A idade menor de 2 anos no Brasil é responsável pela maior parte das hospitalizações devido à doença pneumocócica, 76,7%<sup>7</sup>. A maior carga do custo da doença pneumocócica é devido à pneumonia pneumocócica e meningite pneumocócica.<sup>7</sup> A meningite pneumocócica tem altos índices de complicações e sequelas, sendo que até 40% das crianças brasileiras evoluíram com seqüela neurológica e até 60% com perda auditiva.<sup>5</sup> As sequelas neurológicas abrangem paresias, perda visual, déficit intelectual, hidrocefalia, déficit psicomotor e perda auditiva.<sup>8,9,10,11</sup> O sorotipo 6A, incluído na **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, depois do sorotipo 14, é segundo causador de meningite no país.<sup>2,3,12</sup>

Embora a pneumonia geralmente não seja considerada como uma doença invasiva por si, esta pode ser acompanhada por bacteremia ou pode ser complicada por uma invasão local em um espaço normalmente estéril com empiema pleural e necrose pulmonar; estas duas manifestações invasivas de pneumonia são mais severas e acarretam taxas de morbidade e mortalidade consideravelmente maiores que a pneumonia não invasiva, mesmo entre crianças. Os novos sorotipos 3 e 19A incluídos na **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** são importantes causadores de pneumonia no Brasil.<sup>12</sup> O sorotipo 3 em particular, tem sido associado à pneumonia necrotizante.<sup>13</sup>

A contribuição exata de *S. pneumoniae* para pneumonia infantil é desconhecida, uma vez que frequentemente não é possível identificar o organismo responsável, sugerindo que as infecções pelo *S. pneumoniae* são subestimadas. Em estudos com crianças abaixo de 5 anos de idade com Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), onde o diagnóstico foi tentado usando métodos sorológicos, testes de antígeno ou dados de cultura, 30% dos casos foram classificados como pneumonia bacteriana, e 70% destes (21% do total de PAC) foram considerados decorrentes de *S. pneumoniae*<sup>14</sup>, fazendo com que esta seja a causa mais comum de pneumonia bacteriana neste grupo etário.

O sorotipo 19A já é o sétimo sorotipo causador de DPI mais comum em crianças menores de 5 anos no Brasil.<sup>2,3</sup> Globalmente, o sorotipo 19A tem sua frequência aumentada.<sup>15</sup> Agravando a questão da predominância do sorotipo 19A emergente, está o fato de que é cada vez mais provável que ele não seja susceptível aos agentes microbianos de 1º linha comumente usados.<sup>16,17,18,19,20</sup>

Crianças que frequentam creches e escolas apresentam maior risco para DPI<sup>21,22</sup>, assim como indivíduos imunocomprometidos com neutropenia, asplenia, doença falciforme, distúrbios do complemento e da imunidade humoral, infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou doença crônica subjacente.<sup>23</sup>

O *Streptococcus pneumoniae* também é uma causa importante de doença não invasiva em crianças, particularmente de otite média aguda (OMA). A otite média aguda (OMA) é uma doença infantil comum, afetando aproximadamente 50% das crianças no primeiro ano de vida e, aos 3 anos de idade, aproximadamente 71% das crianças terão tido pelo menos um episódio da doença.<sup>24</sup> No Brasil estima-se que ocorram 3.122.943 casos de otites médias agudas anualmente.<sup>4</sup> Complicações de OMA incluem efusão persistente no ouvido médio, otite média crônica, perda de audição transitória ou retardo da fala e, se permanecer não tratada, pode levar a doenças mais sérias como mastoidite e meningite. *S. pneumoniae* é uma causa importante de OMA. É o patógeno bacteriano mais comumente isolado do fluido do ouvido médio, identificado em 20% a 40% de culturas de fluido de ouvido médio em OMA.<sup>24,25</sup> A otite média pneumocócica está associada a maiores taxas de febre e tem menor probabilidade de ceder espontaneamente que OMA decorrente de *H. influenzae* não tipificável ou *M. catarrhalis*.<sup>26,27</sup>

O *Streptococcus pneumoniae* também é capaz de colonizar a orofaringe de pessoas saudáveis. No Brasil, dados recentes mostram colonização de orofaringe em 57,6% das crianças e 25,9% delas eram colonizadas com cepas não susceptíveis a penicilina.<sup>28</sup> Os sorotipos mais frequentemente encontrados foram 14, 23F, 19A, 6A, 6B e 19F, todos incluídos na **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.<sup>28</sup> A colonização em nasofaringe é normalmente um pré-requisito para o desenvolvimento na infecção pneumocócica de mucosa ou invasiva, ocupando um papel fundamental na disseminação da bactéria.<sup>29,30</sup> A possibilidade de redução do estado de portador em nasofaringe pela vacinação pode quebrar a cadeia de transmissão propiciando a imunidade comunitária ou de rebanho e a diminuição da doença pneumocócica em indivíduos não vacinados<sup>2,3,29,30,31</sup> como já observado com outras vacinas conjugadas<sup>31,32</sup>.

O *Streptococcus pneumoniae* também é uma bactéria frequentemente associada a resistência bacteriana.<sup>33</sup> Dados brasileiros demonstram que os sorotipos não susceptíveis a penicilina em menores de 5 anos são: 6A/6C, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F, todos incluídos na **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.<sup>2,3</sup>

#### **b) Estudos clínicos sobre a imunogenicidade da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou uma concentração de anticorpos anti-polissacarídeos capsulares de 0,35 µg/mL, medidos um mês após a série primária em lactentes como única concentração de referência de anticorpos para estimar a eficácia de novas vacinas de conjugados pneumocócicos contra DPI. Esta recomendação é baseada em grande parte na correlação observada entre imunogenicidade e eficácia para DPI em três estudos controlados com placebo com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) ou a vacina investigacional 9-valente de polissacarídeos também conjugados à proteína transportadora CRM<sub>197</sub>. Esta concentração de referência é aplicável apenas em base populacional e não pode ser usada para prever a proteção contra DPI em uma base individual.<sup>34</sup>

#### Resposta imunológica após uma série primária de três doses em lactentes até 6 meses de idade

Estudos clínicos foram conduzidos em vários países europeus, Canadá e EUA usando uma variedade de esquemas de vacinação primária. A porcentagem de lactentes até 6 meses obtendo concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico ≥ 0,35 µg/mL um mês após a série de três doses primárias nos estudos representativos é apresentada abaixo (Tabela 1):



Tabela 1: Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeos capsulares pneumocócicos $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ 1 mês após a série em lactentes até 6 meses de idade								
Sorotipo	2, 3, 4 meses Alemanha	2, 3, 4 meses Polônia	2, 4, 6 meses Espanha	2, 4, 6 meses EUA	2, 4, 6 meses EUA Lote 1	2, 4, 6 meses EUA Lote 2	2, 4, 6 meses EUA Lote 3	2, 4, 6 meses Canadá
	N=282-285	N=106-128	N=261-273	N=249-252	N=387-399	N=398-413	N=387-404	N=272-277
<b>1</b>	96,1	93,0	99,3	95,6	98,5	97,8	97,0	95,7
<b>3</b>	98,2	93,7	90,3	63,5	79,1	68,5	72,4	79,6
<b>4</b>	98,2	97,7	98,9	94,4	98,5	97,6	95,5	97,1
<b>5</b>	93,0	90,6	97,3	89,7	94,4	94,2	90,3	87,0
<b>6A</b>	91,9	85,2	97,4	96,0	98,2	98,1	95,5	96,4
<b>6B</b>	77,5	77,3	98,5	87,3	94,4	94,9	89,5	93,1
<b>7F</b>	98,6	100,0	100,0	98,4	99,7	99,8	99,0	98,6
<b>9V</b>	98,6	98,4	99,3	90,5	96,5	95,4	95,5	95,3
<b>14</b>	98,9	92,9	97,4	97,6	98,2	99,2	99,0	98,2
<b>18C</b>	97,2	96,1	98,1	96,8	98,0	97,8	95,8	96,4
<b>19A</b>	99,3	99,2	99,6	98,4	98,7	98,1	99,0	97,8
<b>19F</b>	95,8	98,4	99,3	98,0	99,2	97,8	97,5	98,5
<b>23F</b>	88,7	82,8	94,6	90,5	87,2	91,2	88,1	90,2

Nos que receberam a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, foi demonstrado que o anticorpo IgG de ligação anti-polissacarídeo para cada um dos 13 sorotipos está relacionado com a atividade opsonofagocítica antibacteriana funcional (anticorpo biologicamente ativo). Estudos clínicos também demonstraram que a resposta à **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** foi não inferior a da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para todos os 13 sorotipos usando um conjunto de critérios pré-definidos de não inferioridade imunológica. As respostas imunes obtidas pela **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** aos 6 sorotipos adicionais foram quantitativamente maiores, para ambos os anticorpos de ligação anti-polissacarídeo e opsonofagocítico, que as respostas obtidas pela **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.

Nos estudos de não inferioridade, a porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  após o esquema primário abaixo de 6 meses no estudo 006 foi de 88,7% (sorotipo 23F) a 99,3% (19A), exceto o sorotipo 6B que foi de 77,5%, e no estudo 004 foi de 87,3% (6B) a 98,4% (7F e 19A), exceto o sorotipo 3 que foi de 63,5%. Em relação às respostas opsonofagocitárias (OPA), a porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpos  $\geq 1:8$  no estudo 006 foi de 93% (sorotipo 3) a 100% (4, 7F, 9V, 14, 18C, 19A) e no estudo 004 foi de 90,4% (19F) a 100% (6A, 7F, 9V, 14, 18C).

O critério de não inferioridade da porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico (ELISA)  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  não foi alcançado para os sorotipos 6B, 9V e 3 no estudo 004 e para o sorotipo 6B no estudo 006. Entretanto, a resposta é considerada satisfatória porque é alcançado o critério de não inferioridade da porcentagem de indivíduos com títulos de anticorpos opsonofagocitários (OPA)  $\geq 1:8$  para estes sorotipos. Adicionalmente, a memória imunológica também foi demonstrada para estes 3 sorotipos. Como conclusão, analisando o conjunto de dados, espera-se que a resposta imunológica seja satisfatória.

### Respostas imunológicas após uma série primária de duas doses

A imunogenicidade após duas doses em lactentes até 6 meses de idade foi documentada em quatro estudos. A proporção destes lactentes obtendo concentração IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  um mês após a segunda dose variou de 79,6% a 98,5% entre 11 dos 13 sorotipos da vacina. Proporções menores destes lactentes obtiveram este limiar de concentração de anticorpos para o sorotipo 6B (27,9 % a 58,4%) e 23F (55,8% a 68,6%). Em comparação à série de três doses a lactentes até 6 meses, as Concentrações Geométricas Médias (CGMs) de IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico foram mais baixas após uma série de duas doses em lactentes até 6 meses para a maioria dos sorotipos. A eficácia clínica de uma série primária de duas doses contra otite média aguda ou pneumonia não foi estabelecida.

Veja na Tabela 2 os resultados de imunogenicidade para cada sorotipo da vacina:

<b>Tabela 2: Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math> após 2 doses em lactentes até 6 meses de idade</b>		
<b>Sorotipo</b>	<b>Esquema de Vacinação</b>	
	<b>estudo 007: 2 e 4 meses N=107-111 Reino Unido</b>	<b>estudo 500: 3 e 5 meses N= 258-264 Espanha</b>
<b>1</b>	97,2	96,6
<b>3</b>	86	92,8
<b>4</b>	95,3	96,6
<b>5</b>	89,3	91,6
<b>6A</b>	79,2	86,5
<b>6B</b>	40,2	58,4
<b>7F</b>	94,4	98,5
<b>9V</b>	85,6	94,7
<b>14</b>	92,5	94,2
<b>18C</b>	92,8	92,4
<b>19A</b>	92,7	98,5
<b>19F</b>	93,6	95,1
<b>23F</b>	66,7	68,6

### Respostas de reforço após esquemas primários de duas doses e três doses

As concentrações de anticorpos pós-reforço foram maiores para os 12 sorotipos do que aqueles obtidos após a série primária em lactentes até 6 meses de idade, o que é consistente com a preparação adequada (indução de memória imunológica). Para o sorotipo 3, as concentrações de anticorpos após a série primária nestes lactentes e após a dose de reforço foram semelhantes. As respostas anticórpicas às doses de reforço após séries primárias de duas ou três doses em lactentes até 6 meses foram comparáveis para todos os 13 sorotipos da vacina.

Para crianças entre 7 meses e 5 anos de idade, esquemas de imunização apropriados para a idade (ver item **6. Posologia**) resultaram em níveis de respostas de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular a cada um dos 13 sorotipos que são no mínimo comparáveis às observadas nas séries primárias de três doses em lactentes.

Veja na Tabela 3 os resultados de imunogenicidade para cada sorotipo da vacina:

Tabela 3: Porcentagem de indivíduos com concentrações de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ após a dose de reforço				
Esquema Primário	3 doses		2 doses	
	2, 3, 4 meses estudo 6096A1-006 Alemanha N=251-278	2, 4, 6 meses estudo 6096A1-004 EUA N=220-236	2 e 4 meses estudo 007 Reino Unido N=107-111	3 e 5 meses estudo 500 Espanha N=235-245
Sorotipo				
1	98,9	100	100	99,6
3	91,0	90,5	88,2	93,9
4	99,3	99,1	99	100
5	100	99,6	100	100
6A/6C	98,2	100	98	99,6
6B	99,3	99,6	98	100
7F	98,9	99,6	100	99,6
9V	100	99,1	98	100
14	98,9	98,7	100	99,6
18C	99,6	98,7	97,1	99,2
19A	100	100	100	100
19F	98,6	100	98,1	98,8
23F	98,2	99,6	98,1	99,2

Respostas de reforço à vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) após uma série primária de três doses em lactentes até 6 meses de idade com a vacina pneumocócica 7-valente ou 13-valente (conjugada)

Em um estudo randomizado, duplo-cego e ativo-controlado realizado na França (008), lactentes até 6 meses foram designados aleatoriamente em três grupos em uma proporção de 2:1:1: (1) **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** aos 2, 3, 4 e 12 meses ou (2) vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) aos 2, 3, 4 meses seguida da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** aos 12 meses ou (3) vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) aos 2, 3, 4 e 12 meses. As CGMs das respostas dos anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular para cada um dos 13 sorotipos nos 3 grupos estão apresentadas na Tabela 4. As CGMs para os sete sorotipos da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) não foram diferentes nos 3 grupos. Apesar de as CGMs para os 6 sorotipos adicionais nestes lactentes que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) / **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** terem sido inferiores àquelas observadas no regime de quatro doses da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** (exceto para o sorotipo 3), elas foram no mínimo comparáveis com aquelas das séries primárias de três doses em lactentes nos estudos 004 e 3005. Tal comparação com as respostas das séries de lactentes é semelhante ao que foi realizado com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) para estabelecer os esquemas de imunização em lactentes acima de 6 meses e crianças.

Tabela 4: Concentrações geométricas médias de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico ( $\mu\text{g/mL}$ ) um mês após a vacinação de reforço em crianças que receberam esquema primário até 6 meses de idade					
Sorotipo	13v/13v (008) N=233-236	7v/13v (008) N=108-113	7v/7v (008) N=111-127	13v (004) N=249-252	13v (3005) N=1172-1213
1	4,08	1,83	0,04	2,03	1,78
3	0,99	1,32	0,10	0,49	0,56
4	4,20	4,04	4,85	1,31	1,46
5	3,30	1,14	0,53	1,33	1,24
6A	6,14	2,60	1,54	2,19	2,21

<b>6B</b>	8,99	10,33	9,63	2,10	2,51
<b>7F</b>	4,52	3,71	0,05	2,57	2,57
<b>9V</b>	2,59	2,29	3,24	0,98	1,09
<b>14</b>	9,52	7,81	10,83	4,74	5,09
<b>18C</b>	2,30	2,43	2,81	1,37	1,37
<b>19A</b>	9,50	5,33	3,98	2,07	1,91
<b>19F</b>	5,18	3,73	4,11	1,85	2,15
<b>23F</b>	3,01	3,12	3,69	1,33	1,18

#### Lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas previamente

Em um estudo aberto da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** realizado na Polônia (3002), crianças entre 7 e 11 meses de idade, 12 e 23 meses, e  $\geq 24$  meses até 5 anos de idade (antes do 6º aniversário) sem exposição anterior à vacina pneumocócica conjugada, receberam 3, 2 ou 1 dose da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** de acordo com os esquemas adequados à idade (ver item 6. **Posologia**). As concentrações séricas de IgG foram medidas um mês após a dose final em cada grupo etário e os dados são apresentados na Tabela 5.

Tais esquemas de imunização adequados à idade resultam em níveis de respostas de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular para cada um dos 13 sorotipos que foram no mínimo comparáveis com aqueles de um esquema primário de três doses em lactentes.

<b>Tabela 5: Concentrações geométricas médias de anticorpos IgG anti-polissacarídeo capsular pneumocócico (<math>\mu\text{g/mL}</math>) um mês após a dose final por grupo etário</b>			
<b>Sorotipo</b>	<b>7 a 11 meses de idade (N=83-84)</b>	<b>12 a 23 meses de idade (N=104-110)</b>	<b><math>\geq 24</math> meses até 5 anos de idade (N=135-152)</b>
<b>1</b>	2,88	2,74	1,78
<b>3</b>	1,94	1,86	1,42
<b>4</b>	3,63	4,28	3,37
<b>5</b>	2,85	2,16	2,33
<b>6A</b>	3,72	2,62	2,96
<b>6B</b>	4,77	3,38	3,41
<b>7F</b>	5,30	5,99	4,92
<b>9V</b>	2,56	3,08	2,67
<b>14</b>	8,04	6,45	2,24
<b>18C</b>	2,77	3,71	2,56
<b>19A</b>	4,77	4,94	6,03
<b>19F</b>	2,88	3,07	2,53
<b>23F</b>	2,16	1,98	1,55

#### Administração simultânea com outras vacinas

Nos estudos 004, 3005 e 3008, as vacinas pediátricas de rotina foram administradas na mesma visita que a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**. As respostas imunológicas aos antígenos das vacinas concomitantes selecionadas foram comparadas nos lactentes que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**. A proporção de respondedores nos níveis de anticorpos previamente especificados é apresentada na Tabela 6. As respostas a todos os antígenos nos lactentes que receberam a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** foram semelhantes àquelas dos que receberam a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e estiveram de acordo com

os critérios formais de não inferioridade. As respostas de varicela conforme medidas por um kit ELISA comercial de células completas, desenvolvido para detectar a imunidade após a infecção natural, foram baixas em ambos os grupos, mas não se observou evidências de interferência com a resposta imunológica da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** administrada de forma concomitante.

<b>Tabela 6: Indivíduos que atingiram um nível previamente especificado de anticorpos para antígenos de vacinas concomitantes</b>		
<b>Nome da vacina/Antígeno da vacina (Nível previamente especificado de anticorpos)</b>	<b>vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) % Respondedores (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>	<b>vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) % Respondedores (n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup>)</b>
<b>Respostas ao Pediarix (DTaP-IPV-HepB) após a série de três doses em lactentes</b>		
Dip (≥ 0,1 IU/mL)	95,7 (223/233)	96,1 (221/230)
Tet (≥ 0,1 IU/mL)	98,4 (181/184)	98,5 (193/196)
TP ≥ 16,5 EU/mL	94,1 (225/239)	95,0 (228/240)
FHA ≥ 40,5 EU/mL	96,7 (231/239)	95,0 (228/240)
PRN ≥ 26 EU/mL	93,7 (224/239)	95,8 (230/240)
Polio Tipo 1 (título ≥ 1:8)	100,0 (183/183)	100,0 (187/187)
Polio Tipo 2 (título ≥ 1:8)	98,9 (181/183)	99,5 (186/187)
Polio Tipo 3 (título ≥ 1:8)	100,0 (182/182)	99,5 (186/187)
HBV ≥ 10,0 mIU/mL	100,0 (153/153)	100,0 (173/173)
<b>Respostas ao ActHIB (PRP) após a série em lactentes</b>		
Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/mL)	97,9 (232/237)	97,8 (225/230)
Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/mL)	77,6 (184/237)	78,3 (180/230)
<b>Respostas ao Pentacel (DTaP-IPV-Hib) após a série em lactentes</b>		
Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/mL)	97,8 (266/272)	99,6 (265/266)
Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/mL)	81,6 (222/272)	84,6 (225/266)
TP ≥ 12,0 EU/mL	98,6 (278/282)	96,0 (266/277)
FHA ≥ 20,0 EU/mL	99,3 (281/283)	95,7 (266/278)
PRN ≥ 7,0 EU/mL	96,8 (274/283)	96,0 (266/277)
FIM ≥ 4,0 EU/mL	93,6 (264/282)	95,3 (262/275)
<b>Respostas ao PedvaxHIB (PRP-OMP) em 12 a 15 meses após a série em lactentes com ActHIB</b>		
Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/mL)	100,0 (230/230)	100,0 (214/214)
Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/mL)	90,4 (208/230)	92,1 (197/214)
<b>Respostas ao ProQuad (MMR-Varicella) em 12 a 15 meses</b>		
Sarampo (≥ 1,10 I.V.)	96,4 (213/221)	97,1 (204/210)

Caxumba ( $\geq 1,10$ I.V.)	76,5 (169/221)	72,9 (153/210)
Rubéola ( $\geq 15$ IU/mL)	91,9 (192/209)	90,7 (185/204)
Varicela ( $\geq 1,09$ I.V.)	26,7 (59/221)	21,9 (46/210)
<sup>a</sup> Número de indivíduos que atingiram o nível de anticorpos previamente especificado.		
<sup>b</sup> Número de indivíduos de pesquisa na população avaliável de imunogenicidade.		

### 3. INDICAÇÕES

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é indicada para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F em lactentes e crianças.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** está contraindicada para pacientes hipersensíveis a qualquer dos componentes da vacina, incluindo o toxoide diftérico.

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

**Somente para uso intramuscular.**

A dose é 0,5 mL, administrada por via IM, com cuidado para evitar a aplicação em nervos e vasos sanguíneos ou suas proximidades. Os locais preferenciais são a face ântero-lateral da coxa em lactentes ou o músculo deltoide do braço das crianças. A vacina não deve ser administrada na região glútea. Não administrar a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** por via intravenosa.

A vacina não deve ser administrada por via intradérmica, subcutânea ou intravenosa uma vez que a segurança e imunogenicidade dessas vias não foram avaliadas.

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e alteração da cor antes da administração.

Não misturar com outras vacinas/produtos na mesma seringa.

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é uma suspensão contendo um adjuvante. A vacina deve ser bem agitada para obter uma suspensão branca homogênea antes de expelir o ar da seringa, e deve ser inspecionada visualmente para presença de qualquer material particulado e/ou variação do aspecto físico antes da administração. Não utilizar se o conteúdo parecer diferente.

Os dados sobre a intercambialidade da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) ou **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** com outras vacinas conjugadas pneumocócicas contendo um transportador proteico diferente de CRM<sub>197</sub> não estão disponíveis.

Recomenda-se que lactentes que receberem uma primeira dose da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** completem o curso de vacinação com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.

Conservar o medicamento sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não

congelar. Descartar a vacina em caso de congelamento. Armazenar na embalagem original.

A vacina deve ser administrada imediatamente após a remoção da tampa protetora da seringa.

## 6. POSOLOGIA

### Esquema de Vacinação

#### Imunização Primária

Para lactentes até 6 meses de idade, a série de imunização recomendada da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** consiste em três doses de 0,5 mL cada, com aproximadamente 2 meses de intervalo, seguidas por uma quarta dose de 0,5 mL aos 12-15 meses de idade. A idade usual para a primeira dose corresponde a 2 meses de idade, mas esta pode ser administrada mais cedo com 6 semanas de idade. O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas. A quarta dose (dose de reforço) deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Esquema de vacinação para lactentes até 6 meses de idade				
Dose	Dose 1 <sup>*†</sup>	Dose 2 <sup>†</sup>	Dose 3 <sup>†</sup>	Dose 4 <sup>‡</sup> (reforço)
Idade na Dose	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses

\* A dose 1 pode ser administrada já com 6 semanas de idade.

† O intervalo de administração recomendado corresponde a 4 a 8 semanas.

‡ A quarta dose deve ser administrada aproximadamente aos 12-15 meses de idade, e no mínimo 2 meses após a terceira dose.

Para crianças além da idade do esquema rotineiro para lactentes até 6 meses de idade, o seguinte esquema de vacinação é aplicado:

Esquema de imunização de rotina recomendado para o uso da vacina pneumocócica 13-valente (conjugada) para lactentes acima de 6 meses e crianças não vacinadas previamente com a vacina pneumocócica 7-valente ou 13-valente (conjugada) na idade da primeira vacinação		
Idade na primeira dose	Série primária	Dose de reforço
7 – 11 meses	2 doses *	1 dose entre 12 – 15 meses
12 – 23 meses	2 doses **	--
24 meses – 5 anos (antes do 6º aniversário)	1 dose	--

\* Intervalo mínimo entre doses é de 4 semanas.

\*\* Intervalo mínimo entre doses é de 8 semanas.

Esquema de vacinação para lactentes e crianças previamente vacinadas com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (*Streptococcus pneumoniae* dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F):

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** contém os mesmos 7 sorotipos contidos na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e é fabricada com base na mesma tecnologia de conjugação usando a mesma proteína transportadora CRM<sub>197</sub>.

Crianças que tenham iniciado a imunização com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) podem completar a imunização trocando para a **vacina pneumocócica**

**13-valente (conjugada)** em qualquer ponto no esquema. Nos estudos clínicos, os perfis de imunogenicidade e segurança são comparáveis.

A imunidade protetora para os seis novos sorotipos da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** requer a administração apropriada para a idade, como descrito acima.

## 7. ADVERTÊNCIAS

Como ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis no raro evento de uma reação anafilática após a administração da vacina (ver item **10. Reações adversas a medicamentos**).

Doenças menores, como infecção respiratória leve, com ou sem febre de baixo grau, em geral não constituem contraindicações para a vacinação. A decisão de administrar ou adiar a vacinação devido a uma doença febril atual ou recente depende em grande parte da severidade dos sintomas e de sua etiologia. A administração da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** deve ser adiada em indivíduos sofrendo de doença febril aguda severa.

Como ocorre com qualquer injeção intramuscular, a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** deve ser administrada com cautela em lactentes ou crianças com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, ou naqueles recebendo terapia anticoagulante.

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** protegerá apenas contra os sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos na vacina, e não protegerá contra outros microorganismos que causam doença invasiva, pneumonia ou otite média. Esta vacina não se destina ao uso no tratamento de infecção ativa.

Como ocorre com qualquer vacina, a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pode não proteger todos os indivíduos recebendo a vacina da doença pneumocócica.

**Gravidez:** A segurança durante a gravidez não foi estabelecida.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação:** A segurança durante a lactação não foi estabelecida.

Não se sabe se os antígenos da vacina ou os anticorpos são excretados no leite materno.

### Precauções

1. Dados de segurança e imunogenicidade sobre a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** não estão disponíveis para crianças em grupos específicos com maior risco de DPI (por exemplo, crianças com disfunção esplênica congênita ou adquirida, infecção por HIV, malignidade, síndrome nefrótica). Crianças nestes grupos podem apresentar uma resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa devido a prejuízo da resposta imunológica. A vacinação em grupos de alto risco deve ser considerada em base individual. Dados limitados demonstraram que a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) (série primária com três doses) induz



uma resposta imunológica aceitável em lactentes com doença falciforme, com perfil de segurança semelhante ao observado nos grupos de não alto risco.

2. O uso de vacina pneumocócica conjugada não substitui o uso da vacina de polissacarídeos pneumocócicos 23-valente (PPV23) em crianças  $\geq 24$  meses de idade com doença falciforme, asplenia, infecção por HIV, doença crônica, ou que apresentem outro tipo de comprometimento imunológico. Dados sobre a vacinação sequencial com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** seguida pela vacina de polissacarídeos pneumocócica 23-valente não estão disponíveis; dados sobre a vacinação sequencial com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) seguida por PPV23 são limitados.
3. Como ocorre com todas as vacinas pediátricas injetáveis, o possível risco de apneia deve ser considerado ao administrar a série de imunização primária a lactentes prematuros. A necessidade de monitoramento por no mínimo 48 horas após a vacinação deve ser considerada para lactentes muito prematuros (nascidos  $\leq 30$  semanas de gestação) que permaneçam hospitalizados no momento da administração recomendada. Uma vez que o benefício da vacinação é elevado neste grupo de lactentes, a vacinação não deve ser suspensa ou adiada.

## 8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

**Uso pediátrico:** A segurança e a eficácia da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** em crianças com menos de 6 semanas ou após 6 anos não foram estabelecidas (ver itens **3. Indicações** e **6. Posologia**).

**Uso geriátrico:** A segurança e eficácia da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** em populações geriátricas não foram estabelecidas (ver itens **3. Indicações** e **6. Posologia**).

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** pode ser administrada com qualquer um dos seguintes antígenos de vacina, seja de modo monovalente ou em vacinas combinadas: difteria, tétano, pertussis acelular ou de célula inteira, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, meningococos de sorogrupo C, sarampo, caxumba, rubéola e varicela. Estudos clínicos demonstraram que as respostas imunológicas e os perfis de segurança das vacinas administradas não foram afetados.

Previamente, estudos com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e vacinas contra rotavírus demonstraram que as respostas imunológicas dos sete sorotipos pneumocócicos na vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e na vacina de rotavírus não foram afetadas. Não se espera que qualquer diferença na resposta imunológica seja observada para os seis sorotipos adicionais ou para a vacina de rotavírus com **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.

Em estudos clínicos, quando a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** foi administrada concomitantemente, porém em um local ou por via diferente, com vacina de rotavírus ou de hepatite A, não foi observada alteração nos perfis de segurança para estes lactentes.

Diferentes vacinas injetáveis devem ser sempre aplicadas em diferentes locais de injeção.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A segurança da vacina foi avaliada em 13 estudos clínicos controlados nos quais aproximadamente 15.000 doses foram administradas a 4.729 lactentes saudáveis na faixa etária de 6 semanas a 16 meses de idade. Em todos os estudos, a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** foi co-administrada com vacinas pediátricas de rotina.

Em um estudo de vacinação em crianças maiores de 6 meses, a segurança também foi avaliada em 354 crianças (de 7 meses a 5 anos de idade) que receberam pelo menos 1 dose da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.

A frequência esperada de reações adversas é apresentada nas categorias de frequência CIOMS:

Muito comuns:  $\geq 10\%$

Comuns:  $\geq 1\%$  e  $<10\%$

Incomuns:  $\geq 0,1\%$  e  $<1\%$

Raras:  $\geq 0,01\%$  e  $<0,1\%$

Muito raras:  $< 0,01\%$

### Reações Adversas Observadas Durante Estudos Clínicos

Estes dados são derivados de estudos clínicos nos quais a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** foi administrada simultaneamente com outras vacinas rotineiras da infância.

**Muito comuns:** diminuição do apetite, irritabilidade, sonolência / aumento do sono, sono inquieto / diminuição do sono, febre, qualquer eritema, endurecimento / tumefação ou dor / sensibilidade no local da injeção, eritema ou endurecimento / tumefação no local da injeção 2,5 cm – 7,0 cm (após dose em crianças entre 1 e 2 anos e crianças mais velhas [2 a 5 anos de idade]).

**Comuns:** diarreia, vômitos, erupção cutânea, febre acima de 39°C, eritema ou endurecimento / tumefação no local da injeção 2,5 cm – 7,0 cm (após série em lactentes), dor / sensibilidade no local da injeção interferindo com o movimento.

**Incomuns:** choro, convulsões (incluindo convulsões febris), urticária ou erupção cutânea semelhante a urticária, endurecimento / tumefação ou eritema no local da injeção maior que 7,0 cm.

**Raras:** reação de hipersensibilidade incluindo edema facial, dispneia, broncoespasmo.

### Reações Adversas Adicionais da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)

Embora as seguintes reações adversas ao medicamento não tenham sido observadas nos estudos clínicos para a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, estas são consideradas reações adversas ao medicamento para a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e também são consideradas reações adversas ao medicamento para a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**. Estas reações estão relacionadas a seguir com a frequência observada com a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada).

### Reações Adversas dos Estudos Clínicos da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)

**Rara:** episódio hipotônico-hiporesponsivo.

### **Reações adversas da Experiência Pós Comercialização da vacina pneumocócica 7-valente (conjugada)**

Estas frequências são baseadas em taxas de relatos espontâneos para a vacina pneumocócica 7-valente (conjugada) e foram calculadas usando o número de relatos e o número de doses distribuídas.

**Muito raras:** linfadenopatia localizada na região do local da injeção, reação anafilática / anafilactoide incluindo choque, edema angioneurótico, eritema multiforme, dermatite no local da injeção; urticária no local da injeção, prurido no local da injeção.

**Atenção:** Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

## **11. SUPERDOSE**

Superdosagem com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é improvável devido a sua apresentação como seringa preenchida. Contudo, houve relatos de superdosagem com a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**, definida como doses subsequentes administradas com intervalos menores que os recomendados em relação à dose anterior. Em geral, os eventos adversos relatados com a superdosagem são consistentes com aqueles relatados para doses administradas nos esquemas recomendados da **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)**.

## **12. ARMAZENAGEM**

Conservar o medicamento sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Descartar a vacina em caso de congelamento. Armazenar na embalagem original.

Foi demonstrado que a **vacina pneumocócica 13-valente (conjugada)** é estável em temperaturas de até 40°C por 4 dias. Estes dados não constituem as recomendações para transporte ou armazenamento, mas podem orientar decisões para uso no caso de excursões temporárias de temperatura.

## **IV) DIZERES LEGAIS**

Registro MS - 1.2110.0277

Farm. Resp.: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº. 9258

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC – Bloomington, Indiana, Estados Unidos

Importado, embalado (emb. secundária) e distribuído por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, km 32,5

Itapevi – São Paulo – Brasil

CNPJ nº. 61.072.393/0039-06

Indústria Brasileira

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.



08000-160625  
sacwy@wyeth.com

### Referências:

- 1 Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med.* 1997;337(14):970-976.
2. Informe Regional de SIREVA II, 2007: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Disponível em: [http://www.opsecu.org/imagenes/uploads/File/Sireva\\_2007.pdf](http://www.opsecu.org/imagenes/uploads/File/Sireva_2007.pdf). Acessado em 24/09/09.
3. Informe Regional de SIREVA II, 2008: Manual de bioseguridad para el procesamiento de muestras y cepas relacionadas con el diagnóstico de laboratorio de las neumonías y meningitis bacterianas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Disponível em: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=836&Itemid=](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=836&Itemid=) . Acessado em 13/11/09.
- 4 Vespa G , Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, Moraes JC, Campos CAH, Araujo DV, Andrade ALSS. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2009;26(6):518-28.
- 5 Berezin EM, Carvalho LH, Lopes CR, Sanajotta AT, Brandileone MCC, Menegatti S, et al. Meningite pneumocócica na infância: características clínicas, sorotipos mais prevalentes e prognóstico. *J Pediatría* 2002;78(1):19-23.
- 6 Escosteguy CC, Medronho RA, Madruga R, Dias HG, Braga RC e Azevedo OP. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. *Rev Saúde Pública* 2004;38(5):657-63.
- 7 Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(4):268-78.
- 8 McIntyre PD, MacIntyre CR, Gilmour R, et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child* 2005;90:391-6.
- 9 Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis.* 2005 Oct 27;5:93.
- 10 Casado-Flores J, Aristegui J, de Liria CR, Martín JM, Fernández C, et al. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr.* 2006 May;165(5):285-9.

- 11 Saha SK, Khan NZ, Ahmed AS, Amin MR, Hanif M, Mahbub M, et al. Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S90-6.
- 12 Mantese OC, de Paula A, Almeida VVP, Aguiar PADF, Wolkers PCB, Alvares JR. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do pneumococo em crianças: análise de 9 anos. *J Pediatr*. (Rio J) 2009;85(6):495-502.
- 13 Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: Does serotype matter? *Clin Infect Dis*. 2008;46:1346-1352.
- 14 Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2006;295(14):1668-1674.
- 15 Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, Lee HJ. Streptococcus pneumoniae Serotype 19A in Children, South Korea. *Emerg. Inf. Dis*. 2008;14:275-281.
- 16 Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354(14):1455-1463.
- 17 Kaplan SL, Mason EO Jr, for the US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive serotype 19A pneumococcal infections in 8 children's hospitals in the United States. Presented at the 45th Annual Meeting of the IDSA, October 4-7, 2007; abstract 127.
- 18 Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):468-472.
- 19 Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* □□Massachusetts, 2001-2006. *MMWR*. 2007;56(41):1077-1080.
- 20 Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):461-467.
- 21 Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics*. 1999;103:1-5.
- 22 Kaplan SL, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Three-year multicenter surveillance of systemic pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 1998;102:538-545.
- 23 Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais 2006; Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro\\_cries\\_3ed.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro_cries_3ed.pdf). Acessado em 11/02/10.
- 24 Nesti MMM, Goldbaum M. As creches e pré-escolas e as doenças transmissíveis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):299-312:
- 25 Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:S7-S11.
- 26 Rodriguez WJ, Schwartz RH. *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:942-944.

- 27 Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. *Ped Clin North Am*. 1995;42:509-517.
- 28 Franco CS, et al. Survey of nonsusceptible nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates in children attending day-care centers in Brazil. *The Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):1-2.
- 29 Hull MW, Chow AW. Indigenous microflora and innate immunity of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:265-282.
- 30 Chi DH, Hendley JO, French P, Arango P, Hayden FG, Winther B. Nasopharyngeal reservoir of bacterial otitis media and sinusitis pathogens in adults during wellness and viral respiratory illness. *Am J Rhinol* 2003;17(4):209-214.
- 31 CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease — United States, 1998–2003. *MMWR* 2005; 54(36):893-7.
- 32 Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326:365-6.
- 33 Wolkers PCB, Mantese OC, de Paula A, Almeida VVP, Aguiar PADF, Alvares JR. Novos pontos de corte de sensibilidade nas taxas de resistência antimicrobiana de cepas invasivas de pneumococo. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):421-425.
- 34 World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2005;927 (Annex 2):64-98.

CDS4v1